

药物代谢产物非临床安全性研究技术指导原则

（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 9 月

目录

一、概述	1
二、代谢产物的研究	2
三、代谢产物非临床安全性研究必要性的决策	3
(一) 高比例药物代谢产物的判断	3
(二) 代谢产物的类型	4
(三) 人体和动物中的暴露量比较	4
(四) 其他	6
四、评价代谢产物非临床安全性的方式	7
五、代谢产物非临床安全性研究的具体要求	8
(一) 非临床安全性试验设计时的关注因素	8
(二) GLP 要求	8
(三) 代谢产物非临床安全性研究的试验内容	9
(四) 代谢产物非临床安全性研究的时间安排	10
六、参考文献	11

1 一、概述

2 新药开发过程中，需要进行非临床安全性试验，通常需
3 要将非临床试验中的药物系统暴露量与人体系统暴露量进
4 行比较，以评估非临床试验所提示的临床用药潜在风险，并
5 为临床试验的风险管控提供信息。在非临床安全性试验中，
6 原形药及其代谢产物在实验动物种属中达到足够的暴露很
7 重要。由于种属间差异，药物在不同动物种属和人体中的代
8 谢特征可能存在质和量上的差异。在药物研发进入临床试验
9 阶段后，在人体药代动力学研究中可能会发现人体特有代谢
10 产物或人体内暴露量明显高于动物的代谢产物，如果这些代
11 谢产物在非临床安全性试验中未得到充分评估，可能导致不
12 能充分提示人体用药安全性风险。因此，在临床开发阶段，
13 需对人体和动物的代谢产物特征进行比较，根据具体情况进
14 行评估，必要时需进行代谢产物的非临床安全性试验，以评
15 价代谢产物的潜在毒性。

16 本指导原则适用于小分子化学药物。本指导原则对何时
17 进行代谢产物的研究、是否进行代谢产物非临床安全性研究
18 的决策、代谢产物非临床安全性研究的具体要求及其开展时
19 间提出建议。

20 本指导原则不适用于 ICH S9 指导原则范围内的用于晚
21 期肿瘤患者的抗肿瘤药物。对于此类药物，通常无需对人体
22 中暴露量明显高于动物的代谢产物进行非临床安全性研究，

23 但是，当代谢产物为人体特有代谢产物（在毒理学动物种属
24 中不存在），且人体中相对高的暴露是源自该代谢产物而不
25 是活性原形药时，可能考虑对代谢产物进行非临床安全性研
26 究。

27 二、代谢产物的研究

28 在药物开发过程中需要确定药物的代谢特征，可在不同
29 开发阶段通过体外和体内试验方法来完成。ICH M3（R2）及
30 其问答提出：在开始人体临床试验前，一般应对动物和人的
31 体外代谢、血浆蛋白结合率以及重复给药毒性试验中所采用
32 动物种属的全身暴露数据评价；应在大规模或长期临床
33 试验前获得（通常在 III 期前）试验动物种属和人的体内代谢
34 数据；这些资料可用于比较人体和动物代谢产物的差异，以
35 及确定是否需要进一步追加其它试验。但是，体外代谢研究
36 仅能初步提示代谢种属差异性，动物体内代谢研究可提示不
37 同种属之间的定量和/或定性差异，因此，建议在药物开发早
38 期获得该数据。另一方面，若在药物开发晚期才发现动物种
39 属与人体之间存在明显的体内代谢差异，存在人体中特有或
40 暴露量明显高于动物的代谢产物，且经评估需要追加进行代
41 谢产物的非临床安全性研究，可能会导致药物开发或上市延
42 迟。因此，建议在药物开发过程中尽早进行动物和人的体内
43 代谢研究，确认非临床安全性试验中所用动物种属和人之间的
44 的药物体内代谢差异，这将有利于科学安排和设计支持晚期

45 临床试验和上市的非临床安全性数据包。

46 三、代谢产物非临床安全性研究必要性的决策

47 若临床试验中发现人体中存在高比例药物代谢产物时，
48 可能需要进行代谢产物非临床安全性试验。本指导原则所指
49 高比例代谢产物是指仅在人体存在的代谢产物（人体特有代
50 谢产物），或在人体中的系统暴露量明显高于毒理学试验动
51 物种属中的系统暴露量的代谢产物。

52 应该在对原形药物和代谢产物认知的基础上，遵循“具体
53 问题具体分析”的原则，根据代谢产物在人体和毒理学试验动
54 物种属中的暴露情况、代谢产物特性、毒性风险等因素综合
55 考虑是否需要进行代谢产物的非临床安全性试验。

56 （一）高比例药物代谢产物的判断

57 一般情况下，只有在人体代谢产物的暴露量超过药物相
58 关总暴露量的 10%，且代谢产物在人体中暴露量明显高于毒
59 理学试验中的最大暴露量时，才需要对该代谢产物进行非临
60 床评价，以支持Ⅱ期临床试验。

61 该 10%阈值是推荐的常规关注限度，还需结合代谢产物
62 的结构、在血浆/组织中的蓄积性以及原形药物的临床拟用剂
63 量等因素，按照具体问题具体分析的原则综合考虑。对于每
64 日给药量小于 10 mg 的药物，当药物代谢产物所占药物相关
65 总暴露量更高比例时，才可能需要进行该代谢产物进行非临床
66 安全性试验。相反，对于每日给药剂量较大的药物，即使代

67 谢产物低于 10% 阈值, 如果代谢产物从结构上具有毒性担忧,
68 或在血浆/组织中有蓄积可能, 也可能需要对该代谢产物进行
69 非临床安全性试验。

70 此外, 对于确实有安全性担忧的代谢产物 (例如人体特
71 有代谢产物), 应根据具体情况具体分析的原则考虑进行非
72 临床安全性试验。

73 (二) 代谢产物的类型

74 进入机体的药物通常通过□相和□相代谢途径进行生物
75 转化。根据所涉及的化学反应性质, □相反应产生的代谢产
76 物, 很可能具有化学反应性和/或药理学活性, 因此可能需要
77 进行非临床安全性试验。□相结合反应通常会使一个化合物的
78 水溶性增加并失去药理学活性, 安全性担忧不大, 因此通
79 常无需进行非临床安全性试验。但是, 如果□相结合反应形
80 成潜在毒性化合物 (例如酰基葡萄糖醛酸), 则可能需要进一
81 步的非临床安全性评价。

82 (三) 人体和动物中的暴露量比较

83 在经上述 (一)、(二) 评价确定需要评估代谢产物的非临
84 床安全性时, 需明确其是否在毒理学试验动物种属中形成。
85 若不形成, 需追加进行代谢产物的毒理学试验。若形成, 则
86 需评价已有毒理学试验中代谢产物是否已达到充分暴露。

87 代谢产物在人体和动物中的暴露量比较通常采用药时曲
88 线下面积 (AUC), 有时可能采用峰浓度 ($C_{\max}$) 更合适, 例

89 如毒性依赖于 $C_{\max}$ 而非 AUC 时。

90 对于暴露量“明显高于”的判断：ICH M3 (R2) 提出：当
91 人体中暴露量明显高于毒理学试验中的最大暴露量时，才需
92 要对该代谢产物进行非临床安全性评价。由于在毒代动力学
93 评价中通常将 $AUC \geq 2$ 倍(平均)的差异视为有毒理学意义，
94 当动物中的暴露量为人体暴露量的 50%以上时，通常认为足
95 以表征对代谢产物的毒性。但是，当一个代谢产物占人体总
96 暴露量的绝大部分时，动物中该代谢产物暴露量应超过人体
97 暴露量。

98 对于暴露量比较时毒理学试验中的最大暴露量的选择：
99 因为原形药物和代谢产物对最大耐受剂量 (MTD) 下动物中
100 所观察到的靶器官毒性均有贡献，假设毒性担忧在人体中可
101 充分监测且不会造成不可接受的风险，应该将动物在 MTD
102 水平下的暴露量与人体在治疗剂量的最大暴露量进行比较。
103 如果在人体中无法监测 MTD 时的毒性，或引起不可接受的
104 风险，则暴露量比较应该在所担忧毒性的 NOAEL 水平下进
105 行。

106 对于已有毒理学试验中代谢产物达到充分暴露的判断：
107 通常，在一般毒理学试验、致癌性试验（或无需进行致癌性
108 评价时为体内微核试验）以及胚胎-胎仔发育毒性试验中，各
109 有一种动物种属中该代谢产物达到充分暴露，则认为已足以
110 评价代谢产物的非临床安全性，无需进一步的试验。若未在

至少一种动物种属中达到充分暴露，则需进行代谢产物的非临床安全性试验。

（四）其他

通常情况下，通过测定稳态时血浆或血清中代谢产物的浓度来分析系统暴露量。某些情况下，可能测定全血暴露量。此外，如果由于无法在受试动物种属的血浆中测定暴露量时，则可通过测定代谢产物在其他生物基质的水平以确定暴露是否充分，如尿液、胆汁或粪便。

虽然引起毒理学担忧的代谢产物通常是血浆中暴露量超过药物相关总暴露量 10% 的代谢产物，但是其它代谢产物可能也引起安全性担忧。例如，尿液排泄量大于生物可利用剂量 10% 的代谢产物，或者在胆汁消除是人体主要排泄途径的情况下的人体粪便中的代谢产物，可能分别提示潜在的局部肾毒性或胆管毒性，对于此类代谢产物是否有必要进行非临床安全性评价，需根据具体情况进行分析 and 确定。

由于不同患者群体所具有的病理生理特征可能会对一些药物的药代特征产生明显影响，若临床试验中特殊人群（如肝、肾功能损伤人群）存在高比例药物代谢产物，基于科学性原则以及保障特殊人群用药安全，如果对特殊人群用药存在安全性担忧，则可能需要对代谢产物进行进一步的非临床安全性试验。

对于前体药物，如果前体药物在动物种属中可类似于人

体被转化成活性代谢产物，则可以采用 ICH M3（R2）推荐的标准试验方法。如果前体药物在动物种属中产生的活性代谢产物不足，则非临床安全性评价的目标分子应是活性代谢产物，因此除本指导原则第五节中代谢产物非临床安全性研究的试验内容之外，还需其它附加试验。在这种情况下，活性代谢产物的非临床安全性试验的时间安排应该遵循 ICH M3（R2）。

四、评价代谢产物非临床安全性的方式

对于高比例药物代谢产物，评价其非临床安全性可考虑以下两种方式：

第一种方式是，确定一种能形成适当暴露水平的该代谢产物（与人体暴露量相当或更高）的毒理学试验常用动物种属，在该动物种属中研究药物及该代谢产物毒性。

第二种方式是，如果不能确定一种能形成该代谢产物的相关动物种属，则采用该代谢产物直接给予动物进行安全性评价。在第二种方式中，应该开发在毒性试验中能够鉴别和测定该代谢产物水平的分析方法。需要关注的是，直接将代谢产物给予动物，可能还会存在后续代谢，从而可能无法反映临床实际情况，而且可能会出现在原形药物试验中未观察到的新的毒性，这样使得毒理学评价变得复杂化。但是，尽管存在这些复杂性，检测和评价代谢产物潜在的毒性对于保障药物的临床安全性仍具有重要意义。确定是否进行直接的

155 代谢产物的非临床安全性试验，应基于对原形药物的数据以
156 及代谢产物可获得的各方面信息的综合评价。

157 此外，针对第一种方式，如果在药物开发前期虽已进行
158 相关种属的毒理学试验，但是未对代谢产物进行鉴定和评估，
159 导致无法评价代谢产物的暴露量是否充分，在这种情况下，
160 还可考虑采用药代桥接性研究的策略，但是，此种桥接性研
161 究需采用与关键性毒理学试验相同的给药方案且应遵守药
162 物非临床研究质量管理规范（GLP）。

163 五、代谢产物非临床安全性研究的具体要求

164 （一）非临床安全性试验设计时的关注因素

165 对高比例药物代谢产物设计具体的非临床安全性试验
166 时，需要考虑以下因素：代谢产物与原形药物的相似性；药
167 理学和化学类别；溶解性；胃 pH 值下的稳定性；□相或□相
168 代谢产物；人体与动物中暴露水平的相对量。其它需要考虑
169 的因素包括药物拟定适应症和患者人群〔例如对于严重疾病
170 适应症非临床试验可以适当简化，如肌萎缩侧索硬化症
171 （ALS）〕、拟定的用药疗程（短期、间歇或长期用药）、治疗
172 剂量下的暴露水平等。

173 （二）GLP 要求

174 代谢产物非临床安全性试验应当在经过 GLP 认证的机
175 构开展，并遵守 GLP。

（三）代谢产物非临床安全性研究的试验内容

当确定需要对代谢产物进行非临床安全性研究，通常包括以下试验。

1. 一般毒理学试验

应进行代谢产物的一般毒理学试验，以比较代谢产物与原形药物的一般毒性。代谢产物直接给药的重复给药毒性试验的给药期限参考 ICH M3（R2）指导原则。一般在一种动物种属中开展代谢产物的重复给药毒性试验。应在为人体暴露量的若干倍或至少相当的剂量下研究代谢产物的毒性。

推荐采用原形药物的临床给药途径。但是，如果有合理依据，可采用其它给药途径以达到代谢产物的充分暴露。如果临床给药途径为口服，需验证代谢产物在胃环境中的稳定性。此类试验中通过毒代动力学研究以确保代谢产物达到适当的暴露至关重要。

2. 安全药理学试验

评价安全药理学指标的临床试验通常在Ⅰ期临床试验中进行，由于已经获得人体安全药理学数据，一般不需要进行代谢产物的非临床安全药理学试验。但是，如果在人体中观察到了原形药物非临床试验中未预测到的安全药理学信号，为更好地了解其发生机制，可考虑对人体代谢产物进行附加的安全药理学试验。

3. 遗传毒性试验

应在检测点突变的体外试验(Ames 试验)和体外染色体畸变试验中评估代谢产物的遗传毒性。若其中一项或两项试验结果为不确定和/或阳性,则可能需要进行完整的遗传毒性标准组合试验。此外,当药物本身无需进行致癌性试验时,应开展一项代谢产物的体内微核试验。具体试验要求参考 ICH S2(R1)指导原则及《药物遗传毒性研究技术指导原则》。

4. 生殖毒性试验

若药物拟在包含有生育可能妇女的人群中使用,应对代谢产物进行胚胎-胎仔发育毒性试验。根据一般毒理学试验和胚胎-胎仔发育毒性试验的结果,可能需要进行其它生殖毒性试验。一般情况下,仅对形成药物代谢产物的一种种属进行胚胎-胎仔发育毒性试验。具体试验要求参考 ICH S5 (R3) 指导原则。

5. 致癌性试验

对于用于治疗慢性或复发性疾病需至少连续给药 6 个月或间歇性给药的药物,当代谢产物的潜在致癌性不能在原形药物的致癌性试验中充分评估时,应进行代谢产物的致癌性试验,参考 ICH S1 指导原则进行一项致癌性试验。

(四) 代谢产物非临床安全性研究的时间安排

若经评价确定需要进行代谢产物的非临床安全性试验,除致癌性试验在上市前完成外,应在大规模临床试验开始前(通常在□期前)完成这些试验。

220 为了优化和加快用于晚期癌症之外的严重或危及生命
221 疾病的药物开发，对于基于现有数据预期具有重大临床获益
222 或针对尚缺乏有效治疗手段疾病的药物，代谢产物的非临床
223 安全性试验的数量和类型可根据具体情况进行调整。

224 六、参考文献

225 [1] ICH. M3(R2): Guidance on Nonclinical Safety Studies for the
226 Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for
227 Pharmaceuticals, 2009.

228 [2] ICH. M3(R2) Q & A(R2) . Questions & Answers: Guidance on
229 nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and
230 marketing authorization for pharmaceuticals, 2012

231 [3] FDA Guidance for Industry: Safety Testing of Drug Metabolites, 2020

232 [4] ICH S3A: Note for guidance of toxicokinetics: The assessment of
233 systemic exposure in toxicity studies, 1994.

234 [5] ICH S9 Guideline: Nonclinical evaluation for anticancer
235 pharmaceuticals, 2009.

